

Title	抗血小板薬の術後再開時期についての検討: 泌尿器科手術患者を対象としたProspective study
Author(s)	藤田, 昌弘; 大年, 太陽; 小林, 憲市; 福本, 亮; 今村, 亮一; 高田, 晋吾; 松宮, 清美; 藤岡, 秀樹
Citation	泌尿器科紀要 (2010), 56(7): 351-354
Issue Date	2010-07
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/123439">http://hdl.handle.net/2433/123439</a>
Right	許諾条件により本文は2011-08-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 抗血小板薬の術後再開時期についての検討： 泌尿器科手術患者を対象とした Prospective study

藤田 昌弘<sup>1</sup>, 大年 太陽<sup>1</sup>, 小林 憲市<sup>1</sup>, 福本 亮<sup>1</sup>  
今村 亮一<sup>1</sup>, 高田 晋吾<sup>1</sup>, 松宮 清美<sup>1</sup>, 藤岡 秀樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪警察病院泌尿器科, <sup>2</sup>野崎徳洲会病院泌尿器科

### EARLY INITIATION OF ANTIPLATELET THERAPY AFTER UROLOGICAL SURGERY: A PROSPECTIVE STUDY

Masahiro FUJITA<sup>1</sup>, Taiyo OTOSHI<sup>1</sup>, Kenichi KOBAYASHI<sup>1</sup>, Ryo FUKUMOTO<sup>1</sup>,  
Ryoichi IMAMURA<sup>1</sup>, Shingo TAKADA<sup>1</sup>, Kiyomi MATSUMIYA<sup>1</sup> and Hideki FUJIOKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Osaka Police Hospital

<sup>2</sup>The Department of Urology, Nozaki Tokushukai Hospital

In recent times, the number of patients receiving antiplatelet drugs for the prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases has been increasing. We examined the possibility of early initiation of antiplatelet therapy after urological operations. Between April 2008 and February 2009, 62 patients who received antiplatelet drugs and underwent urological surgeries (open surgery, transurethral surgery and laparoscopic surgery) and prostate biopsies were examined. Of the 62 patients, 59 were randomized into 2 groups; 32 patients receiving antiplatelet treatment initiation within 24 hours (early group) and 29 patients receiving this treatment more than 24 hours (late group) after the urological operation. The end point of this study was the re-cessation of antiplatelet therapy because of the development of postoperative complications (hematuria, blood loss, etc.) and cardiovascular and cerebrovascular events within 1 month. There was no significant difference in the urological events observed between these groups, including 2 of the 32 (6.3%) patients in the early group and 3 of the 27 (11.1%) in the late group. Cardiovascular and cerebrovascular diseases were not noted in any of the patients within 1 month. In conclusion, we think that it is possible to initiate antiplatelet therapy within 24 hours after urological operations and prostate biopsies in the absence of active blood loss. Early initiation may prevent the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in the future.

(Hinyokika Kyo 56 : 351-354, 2010)

**Key words :** Antiplatelet drugs, Urological surgery

#### 緒

#### 言

#### 対 象 と 方 法

昨今の高齢化社会に伴い、脳心血管系合併症を有する泌尿器科疾患患者の割合は増加傾向にある。それに伴い抗血小板薬内服患者も増加している。例えば、脳卒中再発予防のための抗血小板薬の必要性は1999年のAmerican Heart Association (以下 AHA) 脳卒中評議会ガイドラインにおいて推奨されている。手術前の抗血小板薬中止の有無については様々な意見があるが、2004年日本循環器学会ガイドライン<sup>1)</sup>では、抜歯や小手術の際には抗血小板の中止の必要はないと述べている。実際上は、泌尿器科手術を行う際に、抗血小板薬の中止を行うことが多い。当然のことながら、中止した場合には早期再開が望ましいと思われる。しかしながら、その再開時期については明確なエビデンスがないのが現状である。今回われわれは、泌尿器科手術を対象とした抗血小板薬の術後再開時期について検討し、若干の文献的考察を加える。

#### 1) 対 象

2008年4月から2009年1月までの10カ月間に当科で手術を行った446例中抗血小板薬服用患者62例(13.9%)を対象とした。抗血小板薬内服は原則2剤まで(抗凝固薬も含む)とし、3剤以上の服用、non-steroidal anti-inflammatory drugs (以下 NSAIDs) の常用、凝固系に異常のある患者は今回の検討から除外した。

#### 2) 方 法

抗血小板薬内服症例をランダムに2群間に分類し、抗血小板薬はおおのの作用時間を考慮して術前に中止した。ランダム化の方法は単純無作為化とし、被験者の identity document から2群間に分類した。抗血小板薬中止の際に術前ヘパリン化の指示があるものは原則1週間のヘパリン化(10,000単位/day)を行い手術の6時間以上前に中止とした。抗血小板薬術後再開時

期について、術後24時間以内再開の早期再開群（early群）とそれ以降の後期再開群（late群）に分類した。ただし、特に早期再開を指示されたものは両群共に可能な限りの早期再開とし、後期再開群の再開時期は原則2週間以内として再開時期については主治医の判断にゆだねた。早期再開群に属していたもので24時間以内に術後明らかな出血傾向にあるため再開できないものは除外とした。なお術者には症例がどちらの群に属しているか知らされていなかった。

### 3) 臨床評価と合併症

全症例について2群間の評価を行った。抗血小板薬単剤での評価および手術別での評価も行った。評価項目は、①術後1カ月以内の抗血小板薬を伴う内服薬の再中止および術後合併症の有無、②術後1カ月以内の脳心血管系合併症の有無とした。また、経尿道的手術に関しては尿沈渣を用いて客観的な評価を追加した。解析は $\chi^2$ 二乗検定を用い、両群間の相関についてフィッシャーの直接検定を行った。なおこの研究は当施設の倫理審査委員会の承認（大阪警察病院倫理委員会承認番号第136号）を受け、同意をえられた方へのみ実施とした。

## 結 果

### 1) 対象症例

対象症例62例の内訳は、術後24時間以内早期再開群35例、術後24時間以降（2日目以降）の後期再開群27例であった。術前へパリン化指示のあったものは早期再開群4例、後期再開群1例であった。早期再開群のうち3例は、術後創部出血（前立腺全摘術の1例）、カテーテル内の血尿（経尿道的手術の2例）のため、早期再開できず除外とした。結果、早期再開群32例、後期再開群27例（再開時期：術後2～14日、中央値3日）の59例を解析対象とした。

### 2) 患者背景

解析対象症例の年齢は42～84歳（中央値71歳）であった。男女比は男性58例、女性1例であった。抗血小板薬の内訳は低用量アスピリン（45例）、塩酸チクロピジン（2例）、シロスタゾール（1例）、抗血小板薬の2剤併用（11例）であった。脳心血管系疾患の内訳は心疾患24例、脳梗塞22例、両者合併3例、その他の疾患10例であった。手術症例の内訳は、腎および前立腺手術（12例）、経会陰式前立腺生検（17例）、TURP（7例）、TURBT（15例）、その他（8例：TUL 3例、前立腺小線源療法2例、腎のう胞穿刺術1例、内尿道切開術1例、尿管ステント留置術1例）であり両群間に有意差を認めなかった（Table 1）。

### 3) 臨床評価と合併症

解析対象症例59例について評価項目①、②（①抗血小板薬を伴う内服薬の再中止および術後合併症の有

**Table 1.** Characteristics of urological operations and groups

Operation	① Early 群	② Late 群	Total
腎、前立腺手術	6例	6例	12例
前立腺生検	11例	6例	17例
TURP	4例	3例	7例
TURBT	8例	7例	15例
その他	3例	5例	8例
Total	32例	27例	59例

Mann-Whitney's U test.  $p=0.726$ .

**Table 2.** Results of postoperative complications about all operations

	Postoperative complications (all operations)		
	あ り	な し	Total
Early 群	2例	30例	32例
Late 群	3例	24例	27例

Fisher's exact test.  $p=0.420$ .

**Table 3.** Results of postoperative complications except biopsies

	Postoperative complications (except biopsies)		
	あ り	な し	Total
Early 群	2例	19例	21例
Late 群	3例	18例	21例

Fisher's exact test.  $p=0.50$ .

無、②術後1カ月以内の脳心血管系合併症の有無）の解析を行った（Table 2）。合併症は早期再開群（以下 early 群）で2例（膀胱タンポナーデ1例、創部裂開1例）、後期再開群（以下 late 群）で3例（膀胱タンポナーデ1例、創部裂開2例）であった。術後1カ月以内の脳心血管系合併症はまったく認めなかった。①、②共に両群間に有意差は認めなかった。抗血小板薬単剤症例（48例）において同様の解析を行ったとこ

**Table 4.** Results of postoperative complications about TUR

	Postoperative complications (about TUR)		
	あ り	な し	Total
Early 群	1例	11例	12例
Late 群	1例	10例	11例

Fisher's exact test.  $p=0.739$ .

	術後1カ月以内赤血球尿沈渣 (about TUR)		
	20未満/hpf	20以上/hpf および炎症例	Total
Early 群	4例	8例	12例
Late 群	3例	8例	11例

Fisher's exact test.  $p=0.556$ .

ろ有意差を認めなかった ( $p=0.50$ )。前立腺生検以外の42例における解析でも有意差は認めなかった (Table 3)。経尿道的手術全23例について、①の評価以外に術後1カ月以内の尿赤血球沈渣を評価項目として有意差検定を行った。尿赤血球数が20未満/hpfの症例とそれ以外の症例とに分類し比較したが、有意差を認めなかった (Table 4)。開腹手術 (腎、前立腺手術) における合併症は3例で創部裂開を認めた (early 群1例/全6例中, late 群2例/全6例中) が、両群間に有意差は認めなかった。なお前立腺生検においてはまったく術後合併症を認めなかった。

## 考 察

現在、手術患者の高齢化に伴い、脳血管障害や心疾患を有し、抗血小板薬を服用している患者も増加している。泌尿器科手術だけでなく、抜歯や消化管内視鏡手術などの観血的処置を行うにあたり、抗血小板薬を事前に休薬するか継続するか又再開するならばどの時期に再開するのが望ましいかなど実際の日常診療の中で問題となることが多い。日本循環器学会や日本消化器学会ではガイドライン<sup>1,2)</sup>が出されている。術前の抗血小板薬の中止時期については2004年の循環器学会ガイドラインが一定の見解を示しており、われわれ泌尿器科医もそれに準じるのが望ましいと思われる。しかし術後再開時期については明確なエビデンスがないのが現状である。今回、われわれは泌尿器科手術を行う抗血小板薬内服症例の術後再開時期についての前向きな検討を行った。

泌尿器科手術と心血管合併症との関係であるが、1996年の American College of Cardiology (ACC)/AHA Guidelines on Perioperative Cardiovascular evaluation for non Cardiac Surgery<sup>3)</sup>の中に記されている。心合併症の割合は、手術の種類および心疾患のリスク数によって変わるもので、前立腺手術は中リスク群、TURBTは低リスク群に分類されている。泌尿器科手術患者は主に中、低リスク群に位置しており、約2%に術後心筋梗塞や心疾患関連死をおこすといわれている。また高リスク群に分類されている侵襲の高い腹部手術、大血管手術、頸部手術においては、冠動脈疾患を抱える患者に coronary artery bypass graft (CABG) などの適切な手術を術前に施さなければ術後心筋梗塞合併率を優位に上昇させるとの報告<sup>4)</sup>をしている。その他、虚血性心疾患を有する患者の非心臓手術では酸素消費量の増加と後負荷により術後当日と翌日に有意に心筋梗塞を合併するとの報告<sup>5)</sup>もある。泌尿器科手術と術後の脳血管系疾患との関係を直接報告した文献は検索しえた限りでは認めなかったが、抗血小板薬の中止による再虚血の報告はいくつか見られた。その中で Maulaz<sup>6)</sup>は、アスピリン中止に伴うリバウンド現象のた

め、中止後4週間以内の虚血性脳血管障害発症率は有意に上昇するとの興味深い報告を行っていた。われわれはこれらの報告を参考に術後の合併症について原則1カ月以内の脳心血管系合併症の有無を追跡した。幸いなことに重篤な合併症は1例も認めなかった。

泌尿器科手術の中でわれわれが合併症として危惧するものの1つとして特に TUR 手術後の血尿が挙げられる。TUR 手術の約1~10%に血尿がみられると言われており、術後の抗血小板薬再開時期については、苦慮することが多い。特に前立腺手術では術後カテーテルから血尿が持続する現象がしばしば見られる。通常 TURP では術後十分な水分摂取があれば、術後2週間以内に凝血塊による尿閉はなくなり、3週間で肉眼的血尿がなくなる<sup>7)</sup>といわれている。このように TURP 後の出血に目を向けがちであるが、実際の体内では血液凝固能は亢進状態にある。TURP 後の deep vein thrombosis (以下 DVT) 発症率は約6.8~10%との報告<sup>8,9)</sup>があり、そのうちの20%は肺血栓塞栓症を引き起こすともいわれている。Bell ら<sup>10)</sup>は、TURP 手術を行った40例を対象に術後の血液凝固機能を activated partial thromboplastin time (APTT), dimmer, tissue plasminogen activator (tPA) などを用いて検討しており、術後 (特に72時間以内) は凝固能亢進状態にあり、約2週間後には改善を認めたと報告している。抗血小板薬の中止は、DVT および脳心血管系の合併症を引き起こしやすい状態にあり、術前に中止をせざるをえない場合には、なるべく早期の再開が望ましいと思われる。アスピリンに関しては、再開後約4時間で血小板シクロオキシゲナーゼ活性阻害がみられ、約10時間で最大となることから、早期の効果がみられると考えられる。われわれは TUR 術後合併症として1カ月以内に2例に血尿による膀胱タンポナーデを認めたが、明らかな有意差はなく、術後の凝固能亢進状態を考慮すれば、可能な限りの抗血小板薬早期再開が望ましいと思われた。また DVT 予防としては2008年 ACCP ガイドライン<sup>10)</sup> (American College of Chest Physician) が推奨予防法を提示している。それによると経尿道的手術ではできる限りの早期離床、開腹泌尿器科手術では術前後の低用量未分化ヘパリン予防投与および弾性ストッキング又は間欠的空気圧迫法を離床まで行うことが推奨されている。

抗血小板薬の術前の中止に関しては前述したように、2004年に循環器疾患における抗凝固、抗血小板療法に関するガイドラインが出版されており一定の見解を示している。それによると体表の小手術では術後出血の対処が容易な場合は、抗血小板薬内服継続での施行が推奨されている。大手術の場合は、抗血小板薬の作用時間を考慮して術前中止を行い、血栓症のリスクが高い症例では輸液およびヘパリン化が推奨されてい



る。泌尿器科手術は大手術に準じて行うのが望ましく、術前の抗血小板薬中止に関しても作用時間を考慮して適切に行うべきである。再開時期に関しては、手術の止血が確認されれば、早急に再開するのが望ましいと思われるが、明確なエビデンスがないのが現状である。われわれの報告によれば、明らかな出血がない限り、術後24時間以内での抗血小板薬早期再開が術後合併症の危険性を増すことはないと考えられた。Ehrlich ら<sup>11)</sup>は TURP, TURBT, 開腹前立腺手術を行ったアスピリン内服症例計120例に関して術前少なくとも5日前に中止し、術後再開時期の検討を行っていた。彼らは術後膀胱内持続還流を終了してから24時間後の早期再開群(60例)と術後3週間後再開の後期再開群(60例)に分類し、血尿などの泌尿器科合併症と術後3カ月以内の脳心血管系合併症の有無について検討した結果、有意差はなく、持続還流終了後の早期アスピリン再開は可能と結論づけていた。脳心血管系合併症についても3例で認めていたが、有意差はなかった。われわれの報告では重篤な脳心血管の合併症は起こらなかったが、症例数が決して十分とは言えず、偶然起こらなかった可能性は否めない。その点を考慮しても、抗血小板薬を中止した場合にはできる限り早期再開は望ましいと思われる。

前立腺生検に関しては、当院では saddle block 下に経会陰式で行っている。麻酔に関しても近年、抗血小板薬内服に対しての見解が変わってきている。2003年米国局所麻酔学会でのガイドライン<sup>12)</sup>では、抗血小板薬内服下に脊髄くも膜下麻酔を行っても、血腫のリスクを増加しないと発表しており、国内でも抗血小板薬、抗凝固薬の中止のリスクが高い症例に関しては中止せずに麻酔を行う動向も見られている。われわれの検討では、前立腺生検の術後泌尿器科の合併症はまったくみられなかった。特に抗血小板薬中止のリスクが高い症例では、抗血小板薬の内服継続のまま施行することも可能であると思われたが、これに関しては今後さらなる検討が必要である。

なお今回われわれは合併症として創部裂開を3例に経験した。術後の創傷治癒に platelet-derived growth factor (PDGF: 血小板由来増殖因子) が関与していることは周知の事実であるが、抗血小板薬の早期再開が治癒を遅延させるというエビデンスがあるわけではなく、出血量および基礎疾患も関与すると思われ、合併症の1つとしては今後検討されるべき課題の1つであると思われた。

## 結 語

今回、われわれは抗血小板薬内服術前中止症例を対象に泌尿器科手術後の再開時期についての検討を行っ

た。われわれの検討では、早期再開が出血のリスクを増すことはなく、明らかな出血傾向がない限り、術後24時間以内の早期再開は可能と思われた。

## 文 献

- 1) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン研究班: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬療法に関するガイドライン. *Circ J* **68**: 1153-1219, 2004
- 2) 小越和栄, 多田正太, 金子栄蔵: 内視鏡治療における抗血栓症例への対応. 「消化器内視鏡ガイドライン (第3版)」。医学書院 16-24, 2006, 東京
- 3) ACC/AHA Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* **93**: 1278-1317, 1996
- 4) Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al.: Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3,368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Circulation* **105**: 1257, 2002
- 5) Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al.: Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* **88**: 7, 1998
- 6) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al.: Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* **62**: 1217-1220, 2005
- 7) Olapade-Olaopa EO, Solomon LZ, Carter CJ, et al.: Haematuria and clot retention after transurethral resection of the prostate: a pilot study. *Br J Urol* **82**: 624, 1998
- 8) Hedland PO: Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease: a study of 316 patients using the 125 I-Fibrinogen uptake test. *Scand J Urol Nephrol* **27**: 1-100, 1975
- 9) Van Arsdalen K, Barnes RW, Clarke G, et al.: Deep vein thrombosis and prostatectomy. *Urology* **21**: 461-463, 1983
- 10) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **133**: 381S-453S, 2008
- 11) Ehrlich Y, Yossepowitch O, Margel D, et al.: Early initiation of aspirin after prostate and transurethral bladder surgeries is not associated with increased incidence of postoperative bleeding: a prospective, randomized trial. *J Urol* **178**: 524-528, 2007
- 12) Horlockker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al.: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Region Anesth Pain Med* **28**: 172-197, 2003

(Received on September 24, 2009)  
(Accepted on March 8, 2010)